

PATENT ABSTRACT

(11)Publication number : **JP 5-84180 B2**

(43)Date of publication of application : **01.12.1993**

(51)Int.Cl.

A61N 1/30

(21)Application number : **61-250364**

(71)Applicant : **Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.**

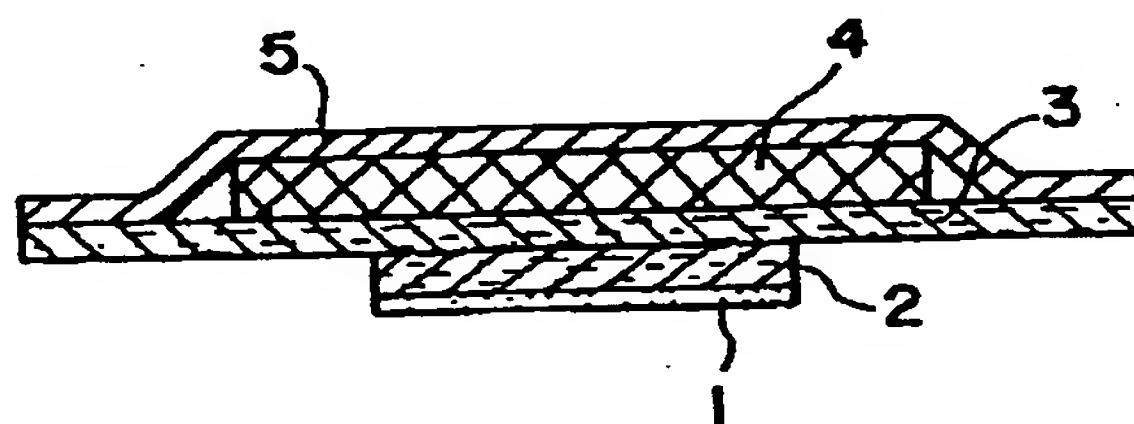
(22)Date of filing : **20.10.1986**

(72)Inventor : **Yutaka Konno
Mitsuo Mitomi
Takashi Sonobe
Shumpei Yamaguchi**

(54) PLASTER STRUCTURAL ASSEMBLY FOR IONTOPHORESIS

(57)Abstract:

A novel plaster structural assembly is provided for iontophoresis wherein the assembly is comprised of an electrode layer 4 and a medicament-containing layer 1 in which a water supplying layer 2 and/or 3 is disposed between the electrode layer 4 and the medicament-containing layer 1 with a sealing cover 5 disposed on the outside of the electrode layer 4. A method for using the structural assembly for iontophoresis is also provided.



BEST AVAILABLE COPY

⑫ 特 許 公 報 (B 2)

平5-84180

⑮ Int. Cl.³

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公告 平成5年(1993)12月1日

A 61 N 1/30

8718-4C

発明の数 1 (全6頁)

⑮ 発明の名称 イオントフォレーシス用の新規プラスター構造体

⑯ 特 願 昭61-250364

⑰ 公 開 昭63-102768

⑱ 出 願 昭61(1986)10月20日

⑲ 昭63(1988)5月7日

⑲ 発 明 者	今 野 祐	静岡県焼津市三ヶ名974-6
⑲ 発 明 者	三 富 光 男	静岡県藤枝市泉町37-20
⑲ 発 明 者	園 部 尚	静岡県藤枝市南駿河台5-13-8
⑲ 発 明 者	山 口 俊 平	東京都目黒区中目黒5-7-33 ハイッ伊東101
⑲ 出 願 人	山之内製薬株式会社	東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
⑲ 代 理 人	弁理士 長井 省三	外1名
審 査 官	川 端 修	

1

⑳ 特許請求の範囲

1 電極層と薬物含有層とからなるイオントフォレーシス用プラスター構造体において、電極層と薬物含有層との間に水分補給層を配置し、さらに電極層の外側に密封用カバーを設けたことを特徴とするイオントフォレーシス用の新規プラスター構造体。

2 水分補給層が水含有自己接着層と水含有層とからなることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のプラスター構造体。

3 薬物含有層が0.1~1.0mmの厚さであることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のプラスター構造体。

発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、イオントフォレーシス用の新規プラスター構造体に関する。

(従来技術)

イオントフォレーシス法は、薬物に電流を通じてイオン化し、薬物をイオン状態で経皮的に吸収させる方法であり、陰極または陽極のいずれかに薬物を担持させ、両電極を一定間隔をおいて皮膚に貼着し、電流発生器から生じた電流をリード線によつて両極に導く手法が採用されている(特開昭60-156475号公報、同60-188176号公報、同61

2

31169号公報)。この場合、プラスにイオン化する薬物は陽極に、また、マイナスにイオン化する薬物は陰極に担持させる。薬物が担持されていない他の極には、通常塩化ナトリウムを含有させた導電性ゲル層が用いられる。イオントフォレーシス法による薬物の吸収は、一般に電流、電圧が高いほど良好である。しかし、強い電流、電圧を長時間通ずるときには、やけどや発赤などの皮膚障害を惹起する。これは薬物の経皮吸収を低下させることがある許りでなく、イオントフォレーシス法による薬物投与を困難にする。このため、近時高周波のパルス電流を通電する方式を採用したイオントフォレーシス法が提案されている(上記特開昭61-31169号公報等)。

15 (発明が解決しようとする問題点)

ところで、イオントフォレーシス法による薬物の吸収の度合は、電流の強さや通電時間以外に、薬物を含有するプラスター構造体の影響を受ける。イオントフォレーシス用の従来のプラスター構造体としては、薬物を含浸させた脱脂綿等で電極板を被覆したもの、皮膚に密着させた筒状カップに薬物含有液を注入し電極を接続したもの、単に導電性電極層と薬物含有導電性ゲル層を積層させたもの等が知られている。しかしこれらのプラスター構造体は、薬物の吸収が十分でなかった

り、経時的に吸収が低下する欠点がある。また、前二者のプラスター構造体は、取扱が不便であり、そのまま実用に供するには問題がある。

本発明の目的は、従来の構造体の難点を克服し、皮膚安全性にすぐれ、且つ薬物の利用効率を著しく高めた実用的なプラスター構造体を提供することにある。

(問題点を解決するための手段)

すなわち、本発明は、電極層と薬物含有層とからなるイオントフォレーシス用プラスター構造体において、電極層4と薬物含有層1との間に水分補給層（水含有層2および／または水含有自己接着層3から構成されている）を配置し、さらに電極層の外側に密封用カバー5を設けたことを特徴とするイオントフォレーシス用新規プラスター構造体である。

本発明の構造体を図面を参照して詳細に説明するとつぎの通りである。

本発明の構造体は、第1図～第4図に例示される如く構成されている。図において、1は薬物含有層、2は水含有層、3は水含有自己接着層、4は電極層、5は密封用カバー、6は電解液カプセルである。

薬物含有層1は、皮膚密着性に富み、且つ導電性を有する素材に薬物を含有せしめた薄層である。皮膚密着性の素材としては、親水性樹脂または高分子化合物が用いられる。親水性樹脂としては、たとえばポリアクリルアミド、ポリアクリル酸またはそのアルカリ金属塩またはそのエステル等のアクリル系樹脂、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリビニルエチルエーテルおよびそのコーポリマー等のビニル系樹脂、トラガントガム、カラヤガム等の天然多糖類などが、また、高分子化合物としては、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒアルロン酸またはそのアルカリ金属塩などが挙げられる。

これらの素材を用いて薬物含有層を調製するには、これらの素材と薬物溶液とを練合する。その際、柔軟可塑剤として、水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリンなどが、また、導電性を付与するための電解質として塩化ナトリウム、炭酸ナトリウム、リン酸、クエン酸ナトリウムなどが適宜配合される。薬物の溶

解液としては、通常リン酸、クエン酸などから構成される緩衝液が用いられるが、薬物の物性に依りて有機アミン、塩酸などの鉱酸水溶液、クエン酸水溶液などを単独または組合せて用いてもよい。

薬物含有層としては、綿、汙紙、メンブランフィルターなどの素材に導電性を付与した薬物含有液を含浸させたものを用いることもできる。

薬物含有層は、自己保形性を維持しうる程度に調製し、フィルム状ないしシート状に展延する。厚さは0.1～1.0mmが良く、特に好ましくは0.2～0.5mmである。厚すぎると良好な経皮吸収が得られないことがある。薬物含有層における薬物の濃度は、濃度勾配を施こしたものが好結果を与える。すなわち、皮膚に接する層を低濃度とし、順次高濃度の層を配した積層タイプの薬物含有層を用いることにより安定した高い経皮吸収値を得ることができる。

薬物含有層の大きさ（面積）は、特に制限はないが通常水含有自己接着層3に対し、1/2～1/3前後が適当である。

薬物は、イオン性で且つ油への分配係数が小さい薬物が主として対象となる。一例を示せば、次の薬物群であるが、これらに限定されるものではない。

鎮咳去痰剤

クロモグリク酸ナトリウム、フマル酸ケトチフェン

気管支拡張剤

フマル酸ホルモテロール

鎮痛剤

塩酸ナルブフィン、乳酸ペンタゾシン、ジクロフェナクナトリウム

強心剤

塩酸ドパミン

精神神経安定剤

ベルフェナジン、フェノチアジン

抗生物質

セフトetan二ナトリウム、硫酸ジベカシン、硫酸アミカシン、硫酸ネチルマイシン、硫酸シソマイシン

抗悪性腫瘍剤

アドリアマイシン、マイトマイシンC、塩酸ブレオマイシン、レンチナン、ビシバニール、硫酸

ピンクリスチン、シスプラチン

循環機能改善剤

塩酸ニカルジピン

脳代謝賦活剤

クエン酸ニカメタート、塩酸メクロフェノキサート、マレイン酸リスリド、ホバンテン酸カルシウム

痛風治療剤

アロプリノール

その他ペプチド類

LHRH、エンケファリン、エンドルフィン、インターフェロン、インシュリン、カルシトニン、TRH、NT-36(化学名：N-[[*(s)*-4-oxo-2-azetidiny] carbonyl]-L-histidyl-L-prolinamide)、オキシトシン、リプレシン、バソプレシン、グルカゴン、脳下垂体ホルモン(HGH、HMG、HCG、酢酸デスモプレシン)、卵胞黄体ホルモン

つぎに水分補給層(水含有層2および/または水含有自己接着層3)は、薬物含有層1と電極層4との間に配置する。水分補給層は、綿、スポンジ、セルローストリアセテートなど水分貯蔵性繊維からなる水含有層2と上述の導電性を付与した親水性樹脂または高分子化合物からなる水含有自己接着層3とから構成される。水含有層2と水含有自己接着層3は単独で用いてもよく、また両者積層して用いてもよい。さらに、第3図、第4図に示されるように、薬物含有層1と密着する部分のみ水含有層2を配し、外周部分は水含有自己接着層3を配置してもよい。

水分補給層の大きさ(面積)は、薬物含有層と同じか、それ以上とする。上記積層タイプの水分補給層を採用するときは、少なくとも水含有自己接着層3は、薬物含有層より大きくし、電極層の全面を覆うのが望ましい。これにより、電極層が直接皮膚表面に接触することが防止され、皮膚障害を軽減できる。水含有自己接着層3の厚さは、皮膚障害の防止の観点から1~5mmが好ましい。

水含有層2は、あらかじめ電解質溶液を含浸させたものでもよく、また、皮膚貼着時に含浸させてもよい。貼着時に含浸させる場合には、たとえば第4図に示されるように、電解質溶液を封入したカプセル6をプラスター構造体の上部に設けておき、このカプセル6と水含有層2との間に配し

たアルミ箔等の薄膜を貼着時に破壊して電解液を含浸させる構造とするのが便利である。

つぎに電極層4は、通常導電性ゴム、樹脂フィルム、カーボンフィルム、アルミ箔等の金属箔で形成された電流分散性素材である。電極層の面積は、薬物含有層の2~3倍が望ましい。これにより、単位面積当りの電流密度を低下させることができ、貼付部位での皮膚障害の軽減と経皮吸収の促進をはかることができる。

10 密封用カバー5は、水を透過させない皮膚密着性のシートであらう。通常、ワセリンを含浸させたネルまたはコットン布、ビニール粘着テープなどである。密封用カバーは、電極層の全面を覆い、さらに外縁からはみ出す大きさとしてもよい。

15 本発明のプラスター構造体は、通常皮膚接着面側に防水性の剥離紙を配し、密封した状態で需要に供される。水分解性の薬物を用いる場合には、薬物含有層1と水含有層2を乾燥状態に調製しておき、電解質溶液を封入したカプセル6を具備したプラスター構造体として需要に供するのが良い(第4図参照)。

(発明の効果)

以上、本発明のプラスター構造体について説明したが、本発明の構造体は、水分補給層および密封用カバーを独立して配置した点で新規である。これにより、通電中の薬物含有層への十分な水分補給が達せられ、効率的な経皮吸収をはかることができる。また、濃度勾配に配慮した薬物含有層の採用並びに電極層全面にわたる水含有自己接着層3の配置は、本発明のプラスター構造体による薬物吸収並びに皮膚安全性を高める上で一層有用である。

本発明のプラスター構造体を使用するには、該構造体と対電極とを数mm乃至それ以上の間隔を置いて皮膚に貼付し、電流発生器からリード線を通じて電極層4に所望の電流を通ずる。

(実施例)

つぎに、本発明のプラスター構造体を実施例によりさらに説明する。

40 実施例 1

一定量の薬物を溶解液にとかし、ポリアクリルアミドと練合し、面積2.8cm²、厚さ0.4mmの円形の薬物含有層1を調製した。これに導電性をもたせた水400μlを含浸させた綿(面積2.8cm²、厚さ0.2

mm)よりなる水含有層2を積層し、さらにその上面を円形のポリアクリルアミドゲル(面積8.5cm²、厚さ0.4mm、水80%)よりなる水含有自己接着層3を積層する。ついで、該水含有自己接着層3の上面に、これと同面積を有する電極層4を配置し、さらにその外面を天然ゴム系を接着剤とする密封用カバー(丸正金属箔(株)製よりなる密封用カバー5で被覆したプラスター構造体(第1図参照))

実施例 2

円形ポリアクリルアミド層(面積8.5cm²、厚さ0.4mm、水80%)の中央部2.8cm²を円形に欠落した水含有自己接着層3の欠落部分に、実施例1に準じて調製された薬物含有層1と水含有層2の積層体をはめこむ。以下実施例1と同様に電極層4および密封用カバー5を配置したプラスター構造体(第3図参照)

実施例 3

実施例1のプラスター構造体において、水含有層2が欠落したプラスター構造体(第2図参照)。

つぎに、本発明のプラスター構造体を用いて、下記実験条件により、イオントフォレーシス法による薬物の吸収効果を測定した。その結果を従来のイオントフォレーシス用薬物投与形態と比較して説明する。

実験条件

使用薬物：分子量約3400のサーモンカルシトニン(以下 sCTと略記する)

使用動物：モルモット

測定方法：sCTの経皮吸収による血漿中カルシウム濃度の低下効果を判定した。血漿中カルシウム濃度の測定は、CA-30型カルシウムメーター(常光社製)を用いて行つた。

投与方法：実験例1～3に、本発明のプラスター構造体による投与方法を、また、比較例1～3に、夫々皮下注射法、溶液カップ法、従来電極法(水分補給層および密封用カバーなし)による投与方法を示す。

比較例 1

(皮下注射法、sCT5IU/kg)

モルモットの背部にsCTとして5IU/kgの投与量となるようにsCT試料溶液(溶解液0.0001Mクエン酸水溶液)を注射し、各時間(10分～9時間)経過後に採血してカルシウム濃度を測定し

た。

比較例 2

(溶液カップ法、sCT100IU/kg)

pH4.0のMcIlvaine緩衝液にsCTを溶かして100IU/ml試料溶液を調製する。この溶液約2mlをモルモットの腹部皮膚にあらかじめアロンアルフアーで装着しておいたアクリル性カップ(面積2.8cm²、高さ1cm、カップ内側に電極板が装着)に入れ、12V、40KHzで1～12時間通電する。なお、陰極には、塩化ナトリウム水溶液と練合して製したアクリルアミドゲルシートを用いた。各時間毎に採血し、カルシウム濃度を求めた。

比較例 3

(従来電極法、sCT100IU/kg)

モルモットに対してsCTの投与量が100IU/kgになるようにsCT含有ゲルシートを調製し、陽電極層(ステンレス箔/導電性シリコーンゴム、面積2.8cm²)の導電性シリコーンゴム側に接着する。この陽電極層をモルモットの皮膚に貼着し、5mA、40KHzの電流を1～12時間通電し、各時間経過ごとに採血し、カルシウム濃度を測定した。

実験例 1

(sCT20IU/kg)

sCTの溶解液として0.0001Mクエン酸/1%ゼラチン水溶液を用い、モルモットに対してsCT投与量が20IU/kgになるように調製した薬物含有層を有する実施例3のプラスター構造体をモルモットに貼着する。10mA、40KHzの電流を1～9時間通電し、各時間ごとに採血し、カルシウム濃度を測定した。

実験例 2

(sCT20IU/kg)

実験例1と同じ薬物含有層を有する実施例1のプラスター構造体をモルモットに貼着し、10mA、40KHzの電流を15分～12時間通電し、各時間経過後に採血し、カルシウム濃度を測定した。

実験例 3

(sCT10IU/kg)

sCT投与量が10IU/kgになるように調製した薬物含有層を有する実施例1のプラスター構造体を用いて実験例2と同様にカルシウム濃度を測定した。

結 果

各時間経過ごとの血漿中カルシウムレベルを第

9

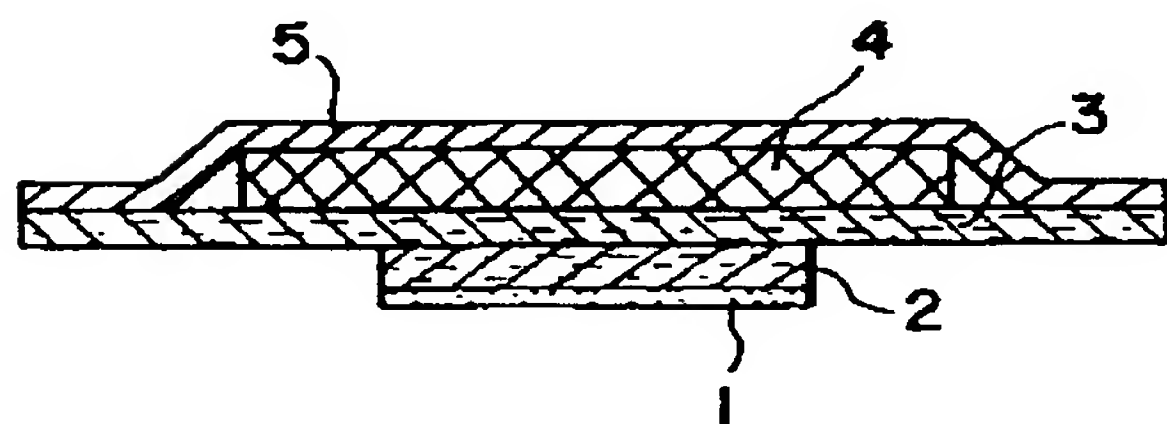
5 図に、また、皮下注射5IU/kgに対する相対カルシウム低下度を次表に示す。

表 1

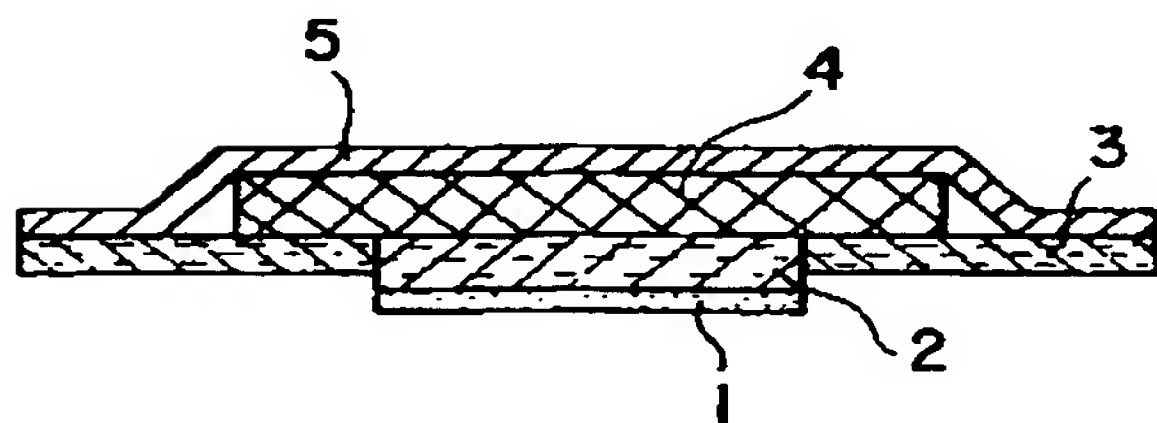
実験例	sCT dose (IU/kg)	血中カルシウム低下度*(%)	皮膚所見
比較例 1	5	100	—
比較例 2	100	4.2	異常なし
比較例 3	100	5.8	貼付12時間後に発赤が認められた
実施例 1	20	20.3	異常なし
実施例 2	20	33.0	異常なし
実施例 3	10	48.4	異常なし

* 貼付後9時間までのカルシウムレベル推移曲線から薬効強度下面積(単位%min)を求め、皮下注5IU/kgに対する血漿中カルシウム低下度を次式により求めた。

第 1 図



第 3 図



10

$$\text{血中カルシウム低下度}(\%) = \frac{\text{経皮投与における薬効強度下面積} \times 5}{\text{皮下投与における薬効強度下面積} \times \text{経皮投与時の sCT dose}} \times 100$$

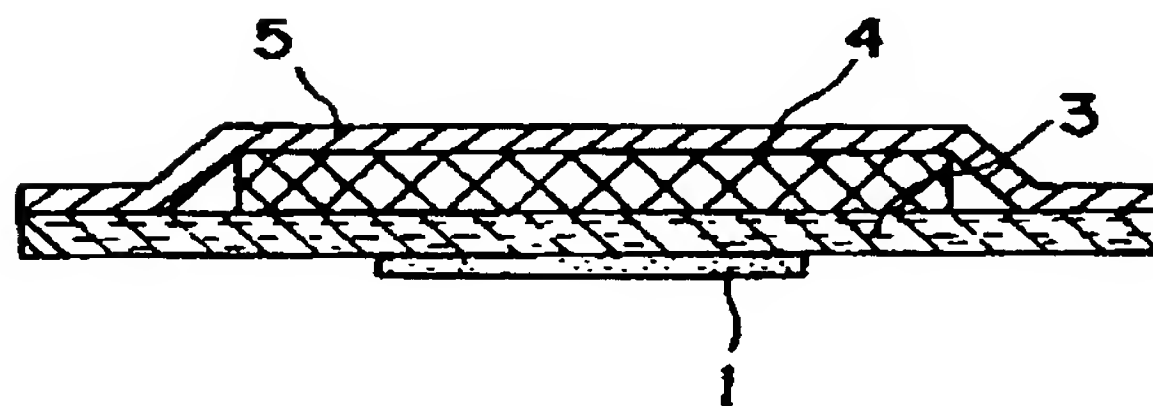
5 図面の簡単な説明

第 1 図は、実施例 1 で得られた plaster 構造体の断面図を示す。第 2 図は、実施例 3 で得られた plaster 構造体の断面図を示す。第 3 図は、実施例 2 で得られた plaster 構造体の断面図を示す。第 4 図は、電解液カプセルを具備した plaster 構造体の断面図を示す。第 5 図は、皮下投与およびイオントフォレーゼ法投与後のモルモット血漿中のカルシウムレベルの推移を示す。

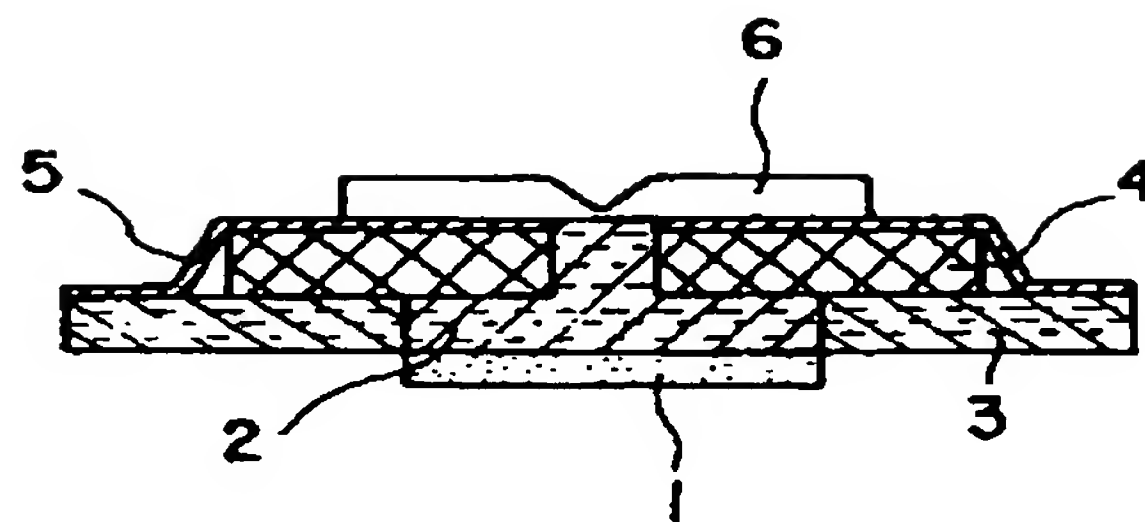
図面中の主な記号の説明：1……薬物含有層、2……水含有層、3……水含有自己接着層、4……電極層、5……密封用カバー、6……電解液カプセル、—□—比較例 1、—▽—実施例 1、—○—比較例 2、—◇—実験例 2、—△—比較例 3、—■—実験例 3。

20

第 2 図



第4図



第5図

